

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 81106883.2

51 Int. Cl.³: **C 07 C 143/833, C 07 C 139/00,**
A 61 K 31/64

22 Anmeldetag: 03.09.81

30 Priorität: 10.09.80 DE 3034004

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

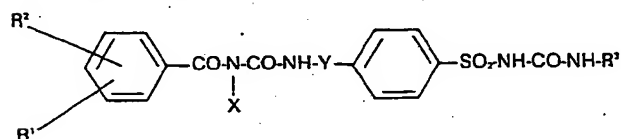
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.03.82
Patentblatt 82/11

72 Erfinder: Hitzel, Volker, Dr., Kantstrasse 1b,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)
Erfinder: Weyer, Rudi, Dr., Johann-Strauss-Strasse 43,
D-6233 Kelkheim (Taunus) (DE)
Erfinder: Geisen, Karl, Dr., Jahnstrasse 43,
D-6000 Frankfurt am Main (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: DE FR GB IT

54 Sulfonylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen und ihre Verwendung.

57 Sulfonylharnstoffe der Formel



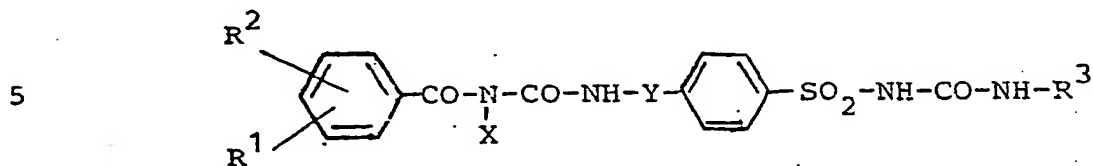
worin R¹, R², R³, X und Y die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze, ihre Verwendung bei der Behandlung des Diabetes und pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen.

EP 0 047 496 A1

BEST AVAILABLE COPY

Sulfonylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Sulfonylharnstoffe der Formel



10 die als Substanz oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen und sich durch eine starke Senkung des Blutzuckerspiegels auszeichnen und daher als Arzneimittel verwendet werden können.

15 In der Formel bedeuten:

R^1, R^2 Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil, oder Halogen, wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können,

20

X Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen,

Y Alkylen mit 2 - 3 C-Atomen,

R^3 Alkyl von 3 bis 8 C-Atomen,

25

Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 4 - 9 C-Atomen, Methylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl, Nortricyclyl, Adamantyl oder Benzyl.

30

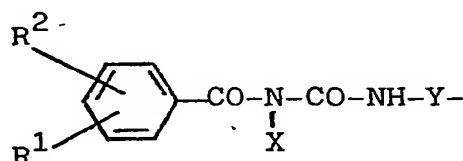
In der allgemeinen Formel bedeutet Y vorzugsweise $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, wobei die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe besonders bevorzugt ist.

- 5 R^3 ist vorzugsweise Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl. Als bicyclische Reste kommen beispielsweise in Frage:
 2,5-Endomethylen-cyclohexyl, 2,5-Endomethylen-cyclohexyl-methyl sowie die entsprechenden ungesättigten Reste und
 10 der 2,5-Endoäthylencyclohexylrest. Halogen bedeutet vorzugsweise Chlor. Für den Substituenten X kommt insbesondere die Bedeutung Wasserstoff in Betracht. Der Substituent R^1 befindet sich vorzugsweise in 2-Stellung und der Substituent R^2 in 5-Stellung zur CO-Gruppierung, wobei für den Substituenten R^1 Methoxy und für den Substituenten R^2 Methyl
 15 und Chlor besonders bevorzugt sind.

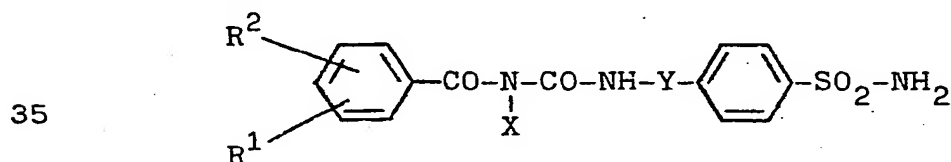
Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung dieser Sulfonylharnstoffe, pharmazeutische Präparate, die diese enthalten oder aus ihnen bestehen sowie die
 20 Verwendung zur Behandlung des Diabetes.

Die Verfahren zur Herstellung sind dadurch gekennzeichnet, daß man

- 25 a) mit der Gruppe

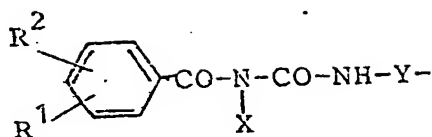


- 30 in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonylcarbaminsäurederivate mit einem Amin R^3-NH_2 oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



35 oder deren Salze mit einem R^3 -substituierten Carbaminsäurederivat umgesetzt,

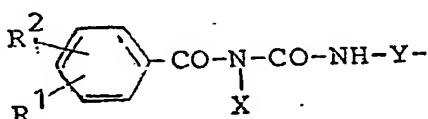
b) mit der Gruppe



5

substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder-halogenameisensäureamidine spaltet,

10 c) in



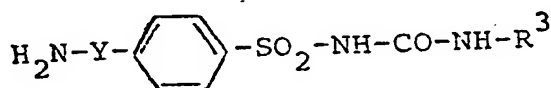
15

substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenyl-harnstoffe oxydiert,

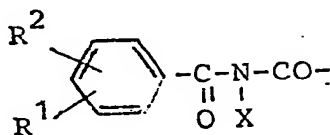
20

e) in Benzolsulfonylharnstoffe der Formel



25

gegebenenfalls stufenweise den Rest



30

einführt,

f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R³-substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit N-R³-N'-hydroxy-harnstoff umgesetzt

35

und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

- Die in Verfahren a) erwähnten Benzolsulfonylcarbaminsäurederivate können Benzolsulfonylcarbaminsäureester, 5 -thiol-carbaminsäureester, -semicarbazide oder -semicarbazone sein. Vorzugsweise wird die Umsetzung von Benzolsulfonylcarbamidsäureestern mit Aminen benutzt.
- 10 Die für die Umsetzung der in 4-Stellung substituierten Benzolsulfonamide verwendeten R^3 -substituierten Carbaminsäurederivate sind z.B. die entsprechenden Isocyanate, Carbaminsäureester, Thiolcarbaminsäureester oder Carbaminsäurehalogenide. Vorzugsweise verwendet man hier- 15 von die Reaktion der Sulfonamide mit Isocyanaten bzw. Carbaminsäurechloriden.

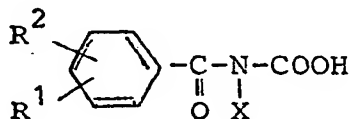
- Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw. -thiolcarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente 20 einen Alkylrest oder einen Arylrest oder auch einen heterocyclischen Rest aufweisen. Da dieser Rest bei der Reaktion abgespalten wird, hat seine chemische Konstitution keinen Einfluß auf den Charakter des Enproduktes und kann deshalb in weiten Grenzen variiert werden. Das 25 gleiche gilt für die $N-R^3$ -substituierten Carbaminsäureester bzw. die entsprechenden Thiolcarbaminsäureester.

- Die Spaltung der als Ausgangsstoffe in Verfahren b) genannten Benzolsulfonylparabansäuren, -isoharnstoffäther, 30 -isothioharnstoffäther oder -halogenameisensäureamidine erfolgt zweckmäßig durch alkalische Hydrolyse. Isoharnstoffäther können auch in einem sauren Medium mit gutem Erfolg gespalten werden.

Der Ersatz des Schwefelatoms in der Thioharnstoffgruppierung von entsprechend substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen durch ein Sauerstoffatom kann in bekannter Weise zum Beispiel mit Hilfe von Oxyden oder Salzen von Schwermetallen oder auch durch Anwendung von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid, Natriumperoxid, salpetriger Säure oder Permanganaten ausgeführt werden. Die Thioharnstoffe können auch entschwefelt werden durch Behandlung mit Phosgen oder Phosphorpentachlorid. Als Zwischenstufe erhaltene Chlorameisensäureamidine bzw. Carbodiimide können durch geeignete Maßnahmen wie Verseifen oder Anlagerung von Wasser in die Benzolsulfonylharnstoffe überführt werden.

Die Oxydation von Benzolsulfinyl- bzw. Benzolsulfenylharnstoffen erfolgt nach an sich bekannter Methode, vorzugsweise mit Oxydationsmitteln wie Permanganat oder Wasserstoffperoxid.

Die Herstellung der Sulfonylharnstoffe gemäß Verfahren e) kann mit reaktiven Derivaten der Säure



wie beispielsweise Halogeniden, erfolgen. Wenn X Wasserstoff bedeutet, eignen sich besonders gut die entsprechenden Benzoylisocyanate.

Als Sulfonyl- bzw. Sulfinylhalogenide gemäß Verfahren f) eignen sich insbesondere die Chloride. Als saures Kondensationsmittel kann man beispielsweise Thionylchlorid oder Polyphosphonsäure einsetzen.

Die Herstellung der physiologisch verträglichen Salze erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Zur Salzbildung sind insbesondere geeignet Alkali- und Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate sowie physiologisch verträgliche organische Basen.

Die Ausführungsformen des Verfahrens gemäß der Erfindung können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepaßt werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Abwesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Je nach dem Charakter der Ausgangsstoffe kann das eine oder andere der beschriebenen Verfahren in einzelnen Fällen einen gewünschten individuellen Benzolsulfonylharnstoff nur in geringen Ausbeuten liefern oder zu dessen Synthese nicht geeignet sein. In solchen verhältnismäßig selten auftretenden Fällen macht es dem Fachmann keine Schwierigkeiten, das gewünschte Produkt auf einem anderen der beschriebenen Verfahrenswege zu synthetisieren.

Die erhaltenen Verbindungen können durch Umfällen und/oder Umkristallisieren gereinigt werden. Die Reinigung kann auch erfolgen, indem man die Substanz aus einem kristallinen (Alkali)-Salz in einem geeigneten Lösungsmittel in Freiheit setzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere blutzuckersenkende, aus. Sie eignen sich daher als Arzneimittel, insbesondere als Antidiabetika.

Die blutzuckersenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Benzol-
sulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, daß
man sie als freie Verbindungen oder in Form der Natriumsalze
an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzucker-
5 wert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder
mit einem Autoanalyzer über eine längere Zeitdauer ermittelt.

Die routinemäßige Bestimmung der blutzuckersenkenden Wirkung
kann mit Dosierungen von z.B. 10,2 oder 0,4 mg oder mit noch
10 geringeren Mengen Wirksubstanz pro kg Versuchstier nach
bekannten Methoden erfolgen.

Die folgenden Verbindungen I bis V wurden in Dosierungen
von 2 mg/kg Kaninchen oral verabreicht und die Blutzucker-
15 werte wurden mit einem Autoanalyzer über eine Zeitdauer von
24 Stunden ermittelt. Die hierbei gemessene Blutzuckersenk-
kung ist in der nachfolgenden Tabelle in % nach ... Stunden
angegeben.

I N-(4-<2-(N'-<5-Chlor-2-methoxy-benzoyl>-ureido)-äthyl>-
20 benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

II N-(4-<2-(N'-<5-Chlor-2-methoxy-benzoyl>-urèido)-äthyl>-
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnsotff

25 III N-(4-<2-(N'-<5-Chlor-2-methoxy-benzoyl>-ureido)-äthyl>-
benzolsulfonyl)-N'-cyclopentyl-harnstoff

IV N-(4-<2-(N'-<2-Methoxy-5-methyl-benzoyl>-ureido)-äthyl>-
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

30

V N-(4-<2-(N'-<2-Methoxy-5-methyl-benzoyl>-ureido)-äthyl>-
benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff

Tabelle

Verbindung	Blutzuckersenkung am Kaninchen nach Verabreichung von 2 mg/kg p.o. in % nach ... Stunden			
	1	3	6	24
5 I	24	33	37	23
II	20	33	32	16
III	23	30	31	27
IV	36	34	43	12
V	38	31	33	11

10 Die Verbindungen I, IV und V wurden in Dosierungen von 0,4 mg/kg oral an Kaninchen verabreicht und die Blutzuckersenkung gemessen. Sie betrug nach 6 Stunden 40 % (Verbindung I), 41 % (Verbindung IV) und 33 % (Verbindung V).

15 Die erfindungsgemäßen Acylureidoalkylbenzolsulfonylharnstoffe zeichnen sich durch eine starke blutzuckersenkende Wirkung aus. Außerdem sind die Verbindungen gut verträglich.

20 Die Eigenschaften der Verbindungen erlauben es, in der Therapie des Diabetes mellitus mit so geringen Dosen auszukommen, daß das Präparat nur die verminderte Ansprechbarkeit des Pankreas auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel wieder normalisiert.

25 Benzolsulfonylharnstoffe mit Ureidoalkylrest sind schon mehrfach beschrieben worden (DE-PS 14 43 911, DE-AS 16 70 700, DE-PS 16 18 389, DE-PS 22 38 870, DE-OS 28 28 079). Es war nicht zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sich durch die oben erwähnten günstigen Eigenschaften auszeichnen.

30 Die beschriebenen Sulfonylharnstoffe sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen. Sie können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salz-

35 bildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali-

oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden. Die Präparate können neben dem Sulfonylharnstoff bzw. dessen Salz auch noch andere Wirkstoffe enthalten.

5

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Sulfonylharnstoffen oder deren Salzen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchzucker oder Magnesiumstearat ent-

10

halten. Dabei kann es zweckmäßig sein, den oder die Wirkstoffe in gemahlener oder fein gefällter Form oder als Gemisch dieser Formen einzusetzen. Ein Präparat, das die erfindungsgemäßen Benzolsulfonylharnstoffe als

15

Wirkstoffe enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmäßig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffs und dem gewünschten Effekt angepaßt ist. Zweckmäßig beträgt die Dosierung je Einheit etwa

20

0,5 bis 50 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

25

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Sulfonylharnstoffe verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

Beispiel 1:N-(4-(2-(N'-Benzoylureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-
N'-cyclohexyl-harnstoff

- 5 a. 4-(2-(N'-Benzoylureido)-äthyl)-benzolsulfonamid
13,4 g N-Benzoyl-N'-(2-phenyläthyl)-harnstoff
(Schmp. 137 - 139°C hergestellt durch Umsetzung
von (2-Phenyl-äthyl)-harnstoff mit Benzoylchlorid
in Gegenwart von etwas Schwefelsäure) werden in
70 g Chlorsulfonsäure unter Rühren und Eiskühlung
eingetragen. Man rührt kurze Zeit nach, erhitzt
1 Stunde auf 50°C und gießt nach Abkühlen auf Eis.
Das abgeschiedene Sulfochlorid wird abgesaugt,
10 als Rohprodukt portionsweise in 250 ml konz.
Ammoniak eingetragen, das Gemisch etwas erwärmt,
gekühlt, das Sulfonamid abgesaugt und aus Methanol-
DMF umkristallisiert. Schmp. 247 - 249°C.
- 15 b. N-(4-(2-(N'-Benzoylureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-
N'-cyclohexyl-harnstoff
- 20 3,5 g Sulfonamid werden in 150 ml Aceton mit 6 g
gemahlenem Kaliumcarbonat mehrere Stunden unter
Rühren am Rückflußkühler gekocht. Anschließend
gibt man 1,3 g Cyclohexylisocyanat zu, erhitzt
weitere 6 Stunden unter Rühren zum Sieden, dampft
das Aceton unter vermindertem Druck ab, versetzt
den Rückstand mit Wasser, filtriert und säuert an.
25 Das abgeschiedene Produkt wird aus verdünntem
Ammoniak umgefällt, aus Methanol-Dimethylformamid
umkristallisiert und schmilzt bei 200 - 202°C.

Beispiel 2:N-(4-(2-(N'-Benzoyl-N'-methyllureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

13,5 g Benzoessäuremethylamid werden in 250 ml Tetrahydrofuran unter Rühren mit

3,5 g 80proz. Natriumhydrid versetzt und

unter Rühren mehrere Stunden zum Sieden erhitzt.

5 Anschließend wird gekühlt und das Reaktionsgemisch

unter Rühren zu einer Lösung von 25 g Phosgen in

125 ml Toluol gegeben. Dabei wird die Temperatur auf etwa 35°C gehalten. Man rührt noch etwas nach, kühlt,

saugt ab und engt das Filtrat unter vermindertem

10 Druck ein.

6,8 g des rohen Carbamidsäurechlorid werden in

20 ml Aceton unter Rühren und Kühlung zu einem Gemisch von

5,4 g N-(4-(2-Aminoäthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-

15 harnstoff in 170 ml Aceton, 170 ml Wasser, 4,4 g

Natriumbicarbonat getropft. Man rührt 1 Stunde nach,

erhitzt 1 Stunde auf 50°C, engt anschließend unter ver-

mindertem Druck ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf,

säuert mit verdünnter Essigsäure an, behandelt die

20 Schmiere mit Aceton, filtriert und versetzt das Filtrat

mit Wasser. Der ausgefällte N-(4-(2-(N'-Benzoyl-N'-

methyllureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-Cyclohexyl-harn-

stoff wird aus verd. Aceton umkristallisiert und

schmilzt bei 177 - 178°C.

25 In analoger Weise erhält man den

N-(4-(2-(N'-Benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzol-

sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 147 - 149°C

(aus verd. Aceton),

N-(4-(2-(N'-4-Methyl-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp.
200 - 202° (aus verd. Aceton),

5 N-(4-(2-(N'-4-Methyl-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 167 - 169°
(aus verd. Aceton),

10 N-(4-(2-(N'-3-Methyl-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom
Schmp. 196 - 198° (aus Methanol-Dioxan),

15 N-(4-(2-(N'-3-Methyl-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp.
128 - 131° (aus Methanol-Dioxan),

20 N-N-(4-(2-(N'-4-Chlor-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp.
163 - 166° (aus verdünntem Methanol),

N-(4-(2-(N'-4-Chlor-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp.
118 - 122° (aus verd. Methanol),

25 N-(4-(2-(N'-3-Chlor-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom
Schmp. 168 - 171° (aus verd. Methanol),

30 N-(4-(2-(N'-3-Chlor-benzoyl-N'-methyl-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp.
140 - 142° (aus verd. Methanol).

BAD ORIGINAL

Beispiel 3:

N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

27 g N-2-Phenäthyl-N'-(5-chlor-2-methoxy-benzoyl)-
harnstoff (Schmp. 155 - 157°C, hergestellt aus
5-Chlor-2-methoxy-benzoyl-isocyanat und 2-Phen-
äthylamin) werden bei 20°C portionsweise in 50 ml
5 Chlorsulfonsäure eingetragen. Anschließend rührt
man 3 Stunden bei Raumtemperatur nach, gießt
vorsichtig auf Eis, trennt das Sulfochlorid ab
und behandelt es mit concentrirter Ammoniak-
Lösung. Das Sulfonamid wird abgesaugt und aus
10 Äthanol-Dimethylformamid umkristallisiert.
Schmp. 206 - 208°C.

3,1 g 4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-
15 äthyl)-benzolsulfonamid werden in 50 ml Aceton
mit 3,75 ml 2 N-Natronlauge in Lösung gebracht und
auf 0 - 5°C abgekühlt. Unter Rühren und Eiskühlung
tropft man 1,04 g Cyclohexylisocyanat, gelöst in
wenig Aceton, zu und rührt dann 1 Stunde unter
20 Eiskühlung und 2 Stunden bei Raumtemperatur nach.
Anschließend setzt man so viel Wasser zu, daß
eine Lösung entsteht, säuert mit verdünnter Salz-
säure an und saugt ab. Nach dem Umfällen aus ver-
dünnter Ammoniak-Lösung mit verdünnter Salzsäure
25 wird aus Äthanol umkristallisiert. Der so herge-
stellte N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-
ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-
harnstoff schmilzt bei 198 - 200°C.

BAD ORIGINAL



In analoger Weise erhält man den

- 5 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 174 - 176°C (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem
4-Chlor-benzoyl-isocyanat über den

10

- N-2-Phenäthyl-N'-(4-chlor-benzoyl)-harnstoff
(Schmp. 178 - 180°C) und das
4-(2-(N'-(4-Chlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzol-
sulfonamid
15 (Schmp. 226 - 228°C) den

- N-(4-(2-(N'-(4-Chlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
20 vom Schmp. 218 - 220°C (aus Äthanol-Dimethyl-
formamid)

- N-(4-(2-(N'-(4-Chlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
25 benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff
vom Schmp. 242 - 244°C (aus Äthanol-Dimethyl-
formamid)

- 30 N-(4-(2-(N'-(4-Chlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 188 - 190°C (aus Äthanol-Dimethyl-
formamid)

BAD ORIGINAL

In analoger Weise erhält man aus dem
4-Methyl-benzoyl-isocyanat über den

5 N-2-Phenäthyl-N'-(4-methyl-benzoyl)-harnstoff
(Schmp. 156 - 158°C) und das
4-(2-(N'-(4-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonamid
(Schmp. 239 - 241°C) den

10 N-(4-(2-(N'-(4-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 219 - 221°C (aus Äthanol-Dimethyl-
formamid)

15 N-(4-(2-(N'-(4-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 208 - 210°C (aus Äthanol-Dimethyl-
20 formamid)

BAD ORIGINAL



Beispiel 4:

N-(4-(2-(N'-(2-Methoxy-5-methyl-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

31,2 g N-2-Phenäthyl-N'-(2-methoxy-5-methyl-benzoyl)-harnstoff (Schmp. 123 - 125°C, hergestellt aus 2-Methoxy-5-methyl-benzoyl-isocyanat und 2-Phenäthylamin). werden in 400 ml Chloroform
5 gelöst und auf 0 - 5°C abgekühlt. Unter Rühren tropft man bei Raumtemperatur 50 ml Chlorsulfonsäure zu und rührt dann 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man gießt vorsichtig auf Eiswasser, trennt die organische Phase ab, engt ein und behandelt
10 den Rückstand mit concentrirter Ammoniak-Lösung. Das Sulfonamid wird abgesaugt und aus Äthanol-Dimethylformamid umkristallisiert. Schmp. 204 - 206°C.

15 2,93 g 4-(2-(N'-(2-Methoxy-5-methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid werden in 150 ml 2-Butanon zusammen mit 2,07 g gemahlener Pottasche und 1,04 g Cyclohexylisocyanat vier Stunden unter
20 Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wird filtriert, das Salzgemisch in Wasser gelöst und mit 2 N-Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, aus verdünnter Ammoniak-Lösung mit verdünnter Salzsäure umgefällt und aus Nitromethan umkristallisiert.
25 Der Schmelzpunkt des N-(4-(2-(N'-(2-Methoxy-5-methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff liegt bei 138 - 140°C.

BAD ORIGINAL



In analoger Weise erhält man den

5 N-(4-(2-(N'-(2-Methoxy-5-methyl-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-
harnstoff
vom Schmp. 188 - 190°C (aus Äthanol)

10 N-(4-(2-(N'-(2-Methoxy-5-methyl-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 170 - 172°C (aus Äthanol)

15 In analoger Weise erhält man aus dem
3,4-Dichlor-benzoylisocyanat über den

N-2-Phenäthyl-N'-(3,4-dichlor-benzoyl)-harnstoff
(Schmp. 160 - 162°C) und das
4-(2-(N'-(3,4-Dichlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
20 benzolsulfonamid den

25 N-(4-(2-(N'-(3,4-Dichlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 215 - 217°C (aus Äthanol-Dimethyl-
formamid)

30 N-(4-(2-(N'-(3,4-Dichlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff
vom Schmp. 225 - 227°C (aus Dimethylformamid-
Wasser)

BAD COPY



N-(4-(2-(N'-(3,4-Dichlor-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 180 - 182°C (aus Dimethylformamid-Wasser)

5

In analoger Weise erhält man aus dem
2-Methyl-benzoyl-isocyanat über den

10 N-2-Phenäthyl-N'-(2-methyl-benzoyl)-harnstoff
(Schmp. 132 - 133°C) und das
4-(2-(N'-(2-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 236 - 238°C) den

15

N-(4-(2-(N'-(2-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 182 - 184°C (aus Äthanol-Dimethylformamid)

20

N-(4-(2-(N'-(2-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff
vom Schmp. 208 - 210°C (aus Äthanol)

25

In analoger Weise erhält man aus dem
3-Methyl-benzoyl-isocyanat über den

30 N-2-Phenäthyl-N'-(3-methyl-benzoyl)-harnstoff
(Schmp. 90 - 92°C) und das
4-(2-(N'-(3-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid
(Schmp. 231 - 233°C) den

BAD ORIGINAL



N-(4-(2-(N'-(3-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 212 - 213°C (aus Äthanol-Dimethylformamid)

- 5 N-(4-(2-(N'-(3-Methyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff
vom Schmp. 214 - 215°C (aus Äthanol-Dimethylformamid)

In analoger Weise erhält man aus dem 4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxybenzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Herstellung siehe Beispiel 3) den

- 10 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclopentylmethylharnstoff
vom Schmp. 197 - 199°C (aus Äthanol/DMF)

- 15 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentylmethylharnstoff
vom Schmp. 184 - 186°C (aus Nitromethan)

- 20 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohexylmethylharnstoff
vom Schmp. 170 - 172°C (aus Äthanol)

- 25 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-äthylcyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 185°C (aus Nitromethan)

- 30 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'- Δ^3 -cyclohexenyl-harnstoff
vom Schmp. 105°C (aus Chloroform)

- 35 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-propyl-harnstoff
vom Schmp. 176 - 177°C (aus Äthanol)

BAD ORIGINAL

- N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-benzyl-harnstoff
vom Schmp. 193 - 195°C (aus Äthanol/DMF)
- 5 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclopentyl-harnstoff
vom Schmp. 185 - 187°C (aus Chloroform)
- 10 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cycloheptyl-harnstoff
vom Schmp. 187 - 188°C (aus Nitromethan)
- 15 N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 165 - 167°C (Rohprodukt)
- In analoger Weise erhält man aus dem 2,5-Dimethyl-benzoyl-isocyanat über den
N-2-Phenäthyl-N'-(2,5-dimethyl-benzoyl)-harnstoff
20 (Schmp. 234 - 236°C) den
- N-(4-(2-(N'-(2,5-Dimethyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 211 - 213°C (aus Äthanol/DMF)
25
- N-(4-(2-(N'-(2,5-Dimethyl-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 197- 199°C (aus Äthanol/DMF)
- 30 In analoger Weise erhält man aus dem 2-Propyloxy-benzoyl-isocyanat über den
N-2-Phenäthyl-N'-(2-propyloxy-benzoyl)-harnstoff
vom Schmp. 168 - 170°C den
- 35 N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 174 - 176°C (aus Äthanol)

BAD ORIGINAL



N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-
N'-4-methylcyclohexyl-harnstoff
vom Schmp. 184 - 186°C (aus Äthanol)

5

N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-
N'-butyl-harnstoff
vom Schmp. 152 - 154°C (aus Äthanol)

10

Beispiel 5:

N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-

15 äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-hexyl-harnstoff

1. 4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonylcarbaminsäuremethylester
20 4,11 g 4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-
ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid und 2,76 g
K₂CO₃ (gemahlen) werden in 150 ml Butanon-(2)
4 h unter Rückfluß gerührt. Man setzt dann
1,41 g Chlorameisensäuremethylester zu und
25 rührt weitere 4 h unter Rückfluß nach. Die
Suspension wird anschließend i.V. eingengt
und der Rückstand in verd. Ammoniak gelöst.
Man saugt durch eine Seitz-Kohle-Schicht
und säuert mit 2n HCl an. Das Urethan wird
30 abgesaugt und aus CH₃OH/H₂O umkristallisiert.
Fp: 178 - 180.

2. N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-hexyl-harnstoff

35

2,34 g Urethan werden mit 1,03 g Hexylamin in
60 ml Dioxan 5 h unter Rückfluß gerührt. Die
Lösung wird i.V. eingengt und der Rückstand
in Wasser gelöst. Man säuert mit 2n HCl an

BAD ORIGINAL



und extrahiert dann den öligen Niederschlag mit CHCl_3 .
Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und wieder
eingeengt. Der Harnstoff wird aus Essigester/EtOH
umkristallisiert.

5 Fp. 173 - 175°.

In analoger Weise erhält man den
N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-ben-
zolsulfonyl)-N'-4-methoxycyclohexyl-harnstoff

10 vom Schmp. 115 - 117°C (mit Äther verrieben)

N-(4-(2-(N'-(5-Chlor-2-methoxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexyl)-harnstoff
vom Schmp. 183 - 185°C (aus Nitromethan)

BAD ORIGINAL 

Beispiel 6:

N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)benzol-
sulfonyl)-N'-cyclohexylharnstoff

5

1,64 g N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-thioharnstoff (Schmp. 146 -
148°C, hergestellt aus 4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-
10 ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid und Cyclohexylsenföhl)
werden in 60 ml Methanol nach Zusatz von 0,63 g gelbem
Quecksilberoxid 6 Stunden bei 50 - 55°C gerührt. Nach
dem Abkühlen saugt man das gebildete Quecksilbersulfid
ab und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird nach Zu-
15 satz von Äther fest und schmilzt bei 118 - 120°C.

0,81 g des so erhaltenen N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxybenzoyl)-
ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-isoharnstoff-
methyliäthers werden in 25 ml conc. Salzsäure 4 Stunden bei
20 40 - 50°C gerührt. Nach dem Verdünnen mit 50 ml Wasser
saugt man ab und kristallisiert aus Äthanol um.
Der so erhaltene N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexylharnstoff schmilzt
bei 174 - 176°C.

~~SECRET~~
BAD ORIGINAL

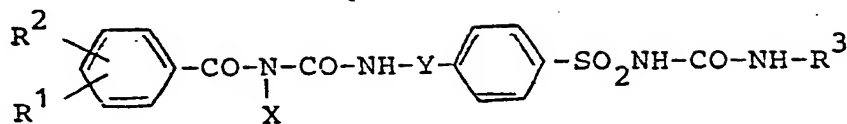
Beispiel 7:

N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

- 5 1,2 g N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexylthioharnstoff (Schmp. 146 - 148°C, hergestellt aus 4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)ureido)-äthyl)-benzolsulfonamid und Cyclohexylsenföl) werden in
- 10 10 ml Methanol und 30 ml Wasser nach Zugabe von 0,5 g gelbem Quecksilberoxid 8 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man das Quecksilbersulfid ab, dampft im Vakuum ein, fällt den Rückstand aus verdünnter Ammoniak-Lösung mit verdünnter Salzsäure um und kristallisiert
- 15 schließlich den N-(4-(2-(N'-(2-Propyloxy-benzoyl)-ureido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexylharnstoff aus Äthanol um. Er schmilzt bei 174 - 176°C.

Patentansprüche:

1. Sulfonylharnstoffe der Formel



in welcher bedeuten:

R^1, R^2 Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy mit jeweils
1 - 3 C-Atomen im Alkylteil, oder Halogen,
wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden
sein können,

X Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen,

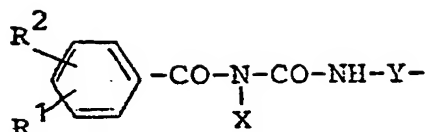
Y Alkylen mit 2 - 3 C-Atomen

R^3 Alkyl von 3 - 8 C-Atomen,
Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcyclo-
alkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkyl-
cycloalkenyl mit jeweils 4 - 9 C-Atomen,
Methylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl,
Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Bicyclo-
heptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl,
Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl,
Nortricyclyl, Adamantyl oder Benzyl, und
deren physiologisch verträgliche Salze.

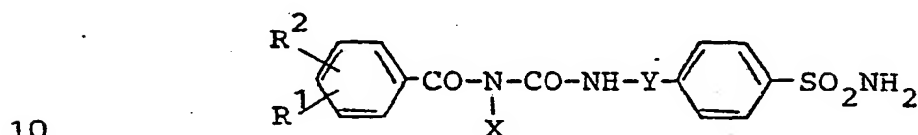
2. Sulfonylharnstoff gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeich-
net, daß R^1 Methoxy in 2-Stellung und R^2 Chlor oder Methyl in 5-
Stellung zur CO-Gruppe, X Wasserstoff, Y die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe und
 R^3 Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Methylcyclohexyl bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen gemäß
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) mit der Gruppe

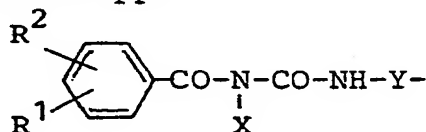


in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-
carbaminsäurederivate mit einem Amin $\text{R}^3\text{-NH}_2$
5 oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide
der Formel



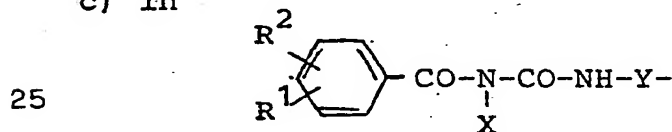
oder deren Salze mit einem R^3 -substituierten
Carbaminsäurederivat umgesetzt,

15 b) mit der Gruppe



substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther,
20 -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder
-halogenameisensäureamidine spaltet,

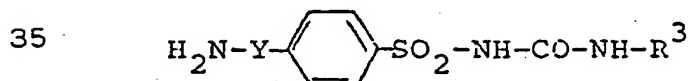
c) in



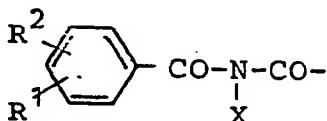
substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das
Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

30 d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder sulfenyl-
harnstoffe oxydiert,

e) in Benzolsulfonylharnstoffe der Formel



gegebenenfalls stufenweise den Rest



einführt, oder

- 5 f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R^3 -substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend
- 10 substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit $\text{N}-R^3-\text{N}'$ -hydroxy-harnstoff umgesetzt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salz-bildung mit alkalischen Mitteln behandelt.
- 15 4. Arzneimittel auf Basis eines Sulfonylharnstoffs gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze.
5. Verwendung eines Sulfonylharnstoffs gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze bei der Bekämpfung von Diabetes.
- 20 6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Sulfonylharnstoff der im Anspruch 1 angegebenen Formel oder eines seiner Salze in eine geeignete Applikations-
- 25 form bringt.
7. Verfahren zur Behandlung des Diabetes mellitus, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 verabreicht.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0047496

Nummer der Anmeldung

EP 81106883.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Inl. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p><u>DE - A - 2 230 543</u> (FARBWERKE HOECHST)</p> <p>* Ansprüche; Seiten 2-6 *</p> <p>----</p>	1,3,6	<p>C 07 C 143/833 C 07 C 139/00 A 61 K 31/64</p>
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Inl. Cl.)
			<p>C 07 C 143/00 A 61 K 31/00 C 07 C 139/00</p>
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-4,6 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 5,7 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers Artikel 52(4) EPÜ</p>			<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument</p>
Recherchenort	W I E N	Datum der Recherche	19-11-1981
		Prüfer	TENGLER

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/780,344
Filed: February 17, 2004
Inventor: SCHOENAFINGER, et. al.
Docket No. DEAV2003/0012 US NP
PRIOR ART

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)